

new metadata, citation and similar papers at [pubs.ac.uk](#)

provided by [Reportório Científico de Saúde Nacional de Saúde](#)

investigação por [CORE](#)

powered by [Reportório Científico de Saúde Nacional de Saúde](#)

Anemia de Fanconi – Estudo retrospectivo num período de 34 anos

Ana Paula Ambrósio¹; Maria do Céu Silva¹; Neuza Silva¹; Catarina Ventura¹; Mónica Viegas¹; Hildeberto Correia¹
1-Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP.

INTRODUÇÃO:

✓ A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara, com uma frequência estimada de 1 a 5 *per* 1.000.000 de nascimentos, podendo este valor aumentar se for considerado um grupo étnico com consanguinidade.^{1,2,3}
✓ É uma doença autossómica recessiva, que poderá ter uma transmissão ligada ao cromossoma X.^{4,5}
✓ Doentes com AF podem apresentar malformações congénitas, falência da medula óssea (que se caracteriza por pancitopénia), hipersensibilidade a agentes clastogénicos, fragilidade cromossómica e uma maior suscetibilidade para doenças oncológicas.⁴
✓ Devido à grande complexidade desta patologia a primeira abordagem de diagnóstico, consiste na deteção de aberrações cromossómicas (quebras, rearranjos estruturais, radiais, anéis) em células de sangue periférico em cultura com um agente clastogénico como o diepoxibutano (DEB) ou mitomicina C (MMC).^{3,4}

OBJETIVO:

✓ Neste trabalho pretende-se apresentar os resultados dos estudos de instabilidade cromossómica induzida por DEB e MMC efetuados na nossa instituição.

MÉTODOS:

✓ Foi realizada a análise de uma série retrospectiva de 34 anos (1980-2014) de 243 amostras enviadas ao laboratório citogenética com suspeita de AF e de 28 amostras de familiares de doentes com AF. No total, foram analisadas 260 amostras de sangue periférico, 6 de biópsia de pele, 3 de líquido amniótico, 1 de sangue do cordão e 1 de sangue medular (ver Fig. 1).
✓ As amostras foram processadas segundo o protocolo estabelecido para a análise cromossómica de doenças associadas a fraturas, incluindo cultura celular com estimulação por MMC e/ou DED, para cada produto biológico, seguida de análise microscópica com determinação da instabilidade cromossómica induzida pelo DEB e/ou MMC de acordo com o protocolo estabelecido pelo *International Fanconi Anemia Registry* (IFAR).

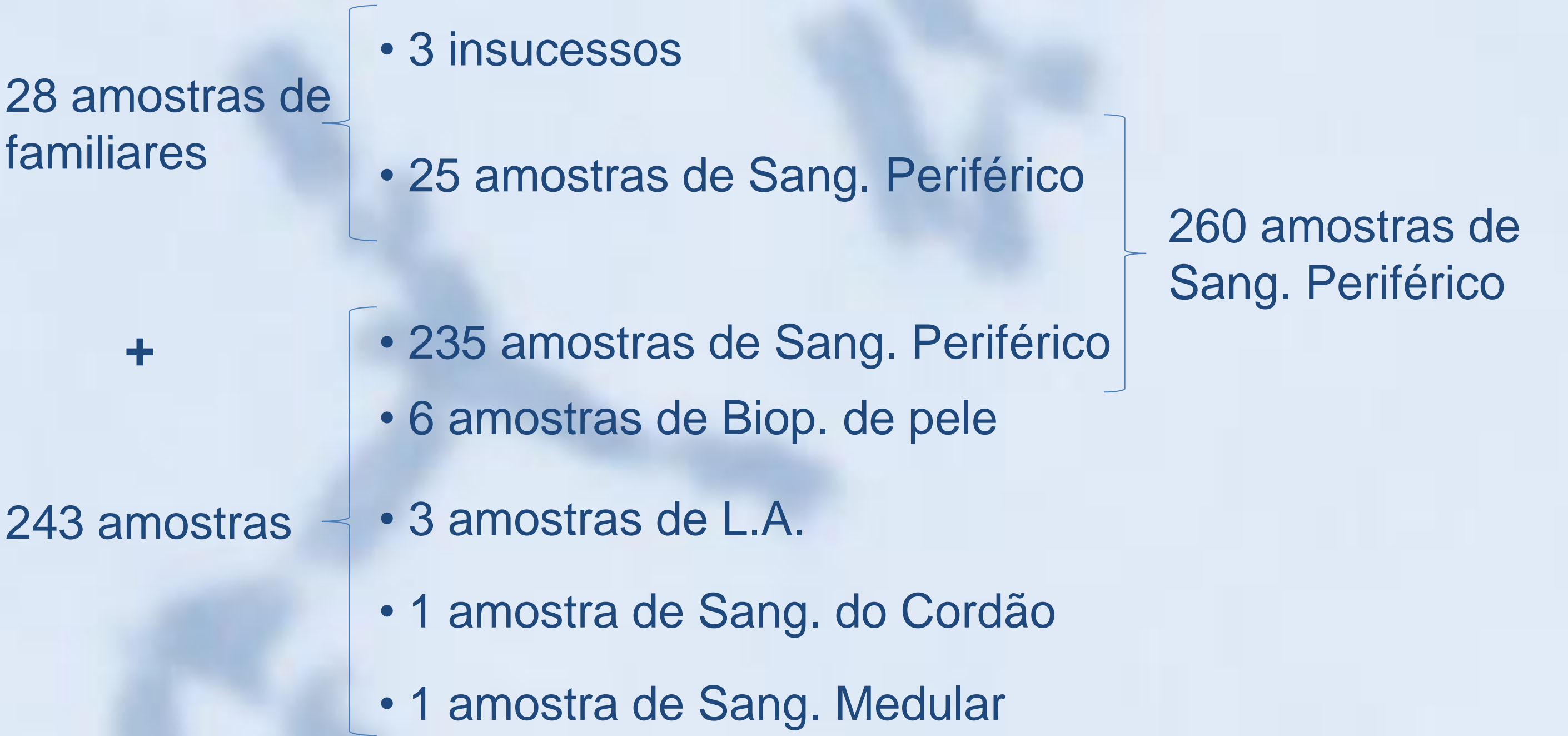


Figura 1: Esquema explicativo das amostras analisadas ao longo de 34 anos (1980 a 2014).

RESULTADOS:

✓ Nas 243 amostras analisadas, foram identificados 37 casos com AF. (**Fig. 2**)
✓ A idade média ao diagnóstico dos doentes de AF foi de 7 anos existindo um ligeiro predomínio do sexo feminino (**Fig. 3**).
✓ Nos estudos citogenéticos dos familiares com AF foram identificados mais 2 casos positivos para AF.
✓ Foram ainda observados, em 4 amostras de suspeita de AF, cariotipos anormais (**Tab. 1**).

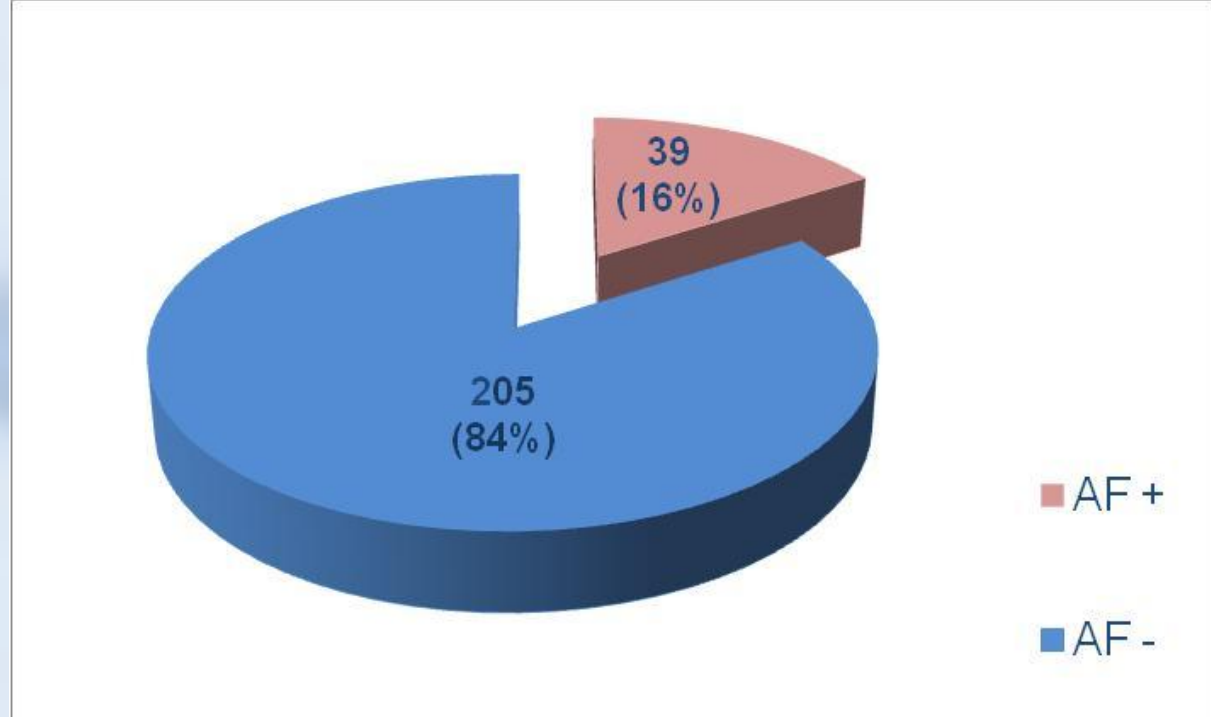


Figura 2: Gráfico informativo do nº de doentes identificados com AF.

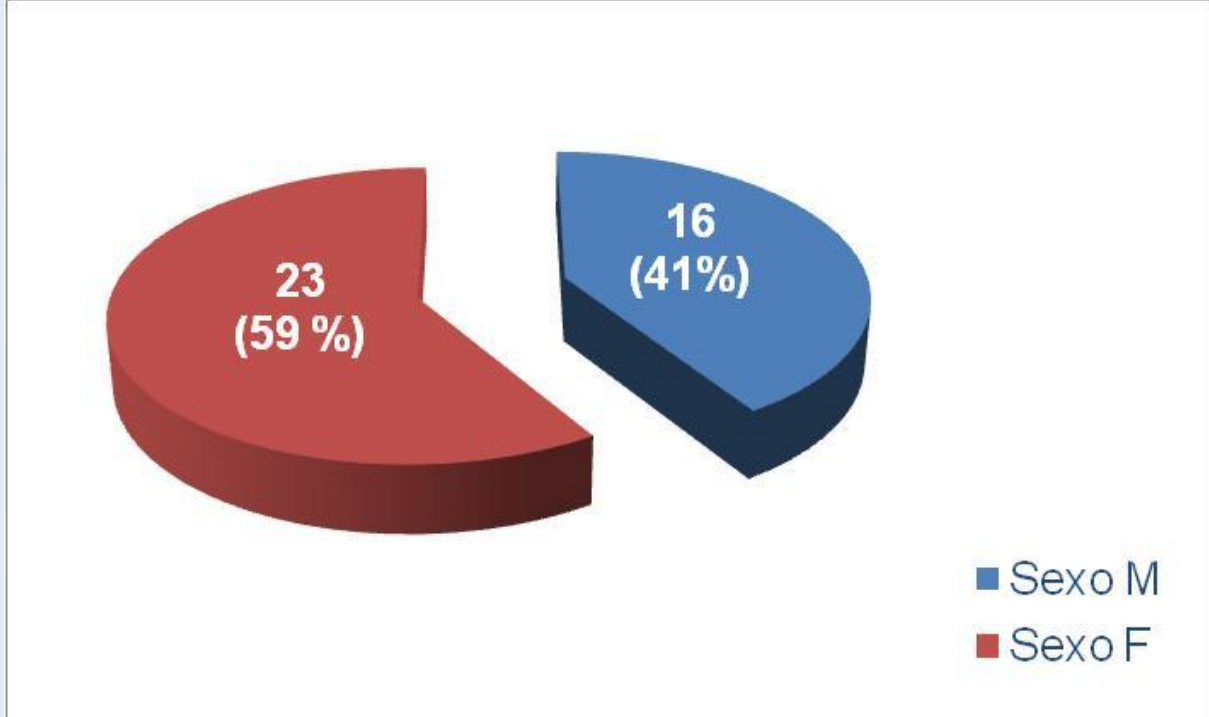


Figura 3: Gráfico informativo da prevalência de indivíduos do sexo feminino (F) vs masculino (M) com AF.

CONCLUSÕES:

✓ Neste trabalho foram identificados 39 novos casos com AF, oriundos maioritariamente da região de Lisboa e Vale do Tejo e alguns casos pontuais da região autónoma dos Açores, região centro e dos países africanos de língua oficial portuguesa (PALOP).
✓ Este estudo evidência que a maioria dos casos se encontra subdiagnosticado devido à sobreposição fenotípica com outros síndromes. Por outro lado esta sobreposição, justifica a percentagem muito elevada de AF negativos obtida.
✓ Dentro do grupo AF- existem amostras que apesar de apresentarem um fenótipo semelhante à de um doente com AF, apresentam um cariotipo anormal (Tab.1). Por este motivo e como forma de despiste primário, dever-se-ia considerar a realização de cariotipo constitucional, em simultâneo com a pesquisa de Anemia de Fanconi.
✓ Estes resultados não permitem estimar uma frequência de doentes com AF em Portugal, uma vez que não engloba indivíduos de todas as regiões portuguesas, por outro lado estão incluídos dois indivíduos de origem PALOP.
✓ Sugere-se a realização de um registo nacional de doentes com AF, para se poder calcular a frequência desta patologia no nosso país.

Tabela 1: Informação Clínica vs dados bibliográficos nas 4 amostras de suspeita de Anemia de Fanconi com cariotipo anormal.

Caso Nº	Informação Clínica	Sobreposição c/ fenótipo AF	AF	Cariotipo	Fenótipo vs cariótipo (Dados Bibliográficos)
I	• Agenésia bilateral do rádio	+	-	mos47,XY,+7[3]/46,XY[47]	Baixa estatura ⁶
	• Proeminência das bossas frontais	-			Clinodactilia ⁶
	• Dismorfia das mãos	+			Assimetria corporal ⁶
	• Sem alterações do SP	-			Facies triangular ⁶
II	• Atraso de Desenvolvimento psico-motor	+	-	46,XY,dup(2)(p23.1p24.3).ish dup(2)(wcp2+)	Atraso desenvolvimento psico-motor ⁷
	• Peso e altura < P5 desde os 6 meses	+			Microcefalia ⁷
	• Implantação baixa do polegar	+			Testa proeminente ⁷
	• Outras pequenas dismorfias	+			Dismorfias faciais ⁷
III	• Malformações dos membros superiores	+	-	47,XX,+mar[2]/46,xx[28]	
IV	• Trombocitopénia ligeira + macrocitose	+	-	46,X,i(X)(p10)[11]/46,XX[39]	Pancitopénia com marcada trombocitopénia ⁸
	• Hb fetal ↑	+			
	• Focomelia	+			Doenças hematológicas ⁸
	• LCA (Amaraose congénita de Leber)	-			Apneia ⁸
	• Má evolução ponderal	+			Hipotonia ⁸
	• Baixa estatura	+			Atraso de crescimento ⁸

Bibliografia

1. Fanconi G. *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische* (1927) **117**: 257 – 80.

2. Gulbis, B. *et al.* Adv Exp Med Biol. (2010) **686**: 375 – 96

3. Castela M., *et al.* (2011) *Journal Med Genet* **48**:242 – 250.

4. Alter BP. & Kupfer G. (2013). GeneReviews® [Internet]. Seatle (WA): University of washington, Seatle; 1993-2014.
5. Bogliolo M., *et al.*, (2013) . *AJHG* **92**: 800–806

6. Font-Montgomery E, *et al.*, (2005) Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.;73(8):577-82.

7. Aviram-Goldring A. *et al.*, (2000) Am J Med Genet. Mar 6;91(1):74-82.

8. Gray SL, *et al.*, (2009) *Pediatr Blood Cancer*. May;52(5):650-2.